

## 1. Acetondicarbonsäureanhydrid

40g (0,27mol) Acetondicarbonsäure werden in einer Lösung aus 100ml Eisessig und 43ml (0,45mol) Essigsäureanhydrid gelöst. Die Temperatur sollte 20°C nicht überschreiten und für mindestens 3 Stunden sollte gerührt werden. Nach 4 Stunden engt man die Lösung ein und anschließend sollte das Anhydrid anfangen auszufallen. Das Anhydrid wird abgetrennt, mit Benzol gewaschen und im Vakuum über Kaliumhydroxid getrocknet. (30g 86% Mp 137,5°C)

Oder:

Acetondicarbonsäure 14,6g (0,1mol) werden in kleinen Portionen zu gekühltem Essigsäureanhydrid (30ml) gegeben und ständig gut gerührt. Man lässt mindestens noch weitere 60min rühren. Das Anhydrid sollte sich in der Zeit als weißer Feststoff bilden. Es wird abgetrennt, mit Benzol gewaschen und getrocknet. 11,04g 85%

## 2. Succinaldehyd

Ein Gemisch aus 13,2 g (0,1mol) 2,5-Dimethoxyterahydrofuran und 80ml 0,6 N Salzsäure werden erhitzt bis vollständige Lösung eintritt.

Anschließend wird mit Natriumcarbonat vorsichtig neutralisiert. Nach Zugabe von etwas Calciumchlorid wird mit Ether extrahiert. Die org. Phase wird über Magnesiumsulfat getrocknet und der Ether im Vakuum abgezogen.

Bei der anschließenden Vakuumdestillation geht bei etwa 54-58°C (14mmHg) das Succinaldehyd über.

Ausbeute: ca. 30%

Oder besser:

2,5-Diethoxyterahydrofuran (32g 0,2mol) werden in 15 min. unter Stickstoff mit 0,2 N Schwefelsäure (160ml) versetzt und 4-5h gerührt. Die homogene Lösung wird mit etwa 8g BaCO<sub>3</sub> neutralisiert und die Bariumsalze abgetrennt und gewaschen. Die Lösung enthält nahezu quantitativ (0,2mol) Succinaldehyd. Die Lösung kann direkt zur Synthese des 2-Carbomethoxypropinones eingesetzt werden.

### 3. (d,l)-2-Carbomethoxytropinone

13,5g 0,105mol des Anhydrids werden in 50ml Methanol gelöst und die Lösung für 1 Stunde gerührt. Anschließend wird die Mischung zu einer Lösung aus 10g 0,148mol MethylaminHCl, 4g 0,1mol Natriumhydroxid in 850ml Wasser gegeben und wässrige Succinaldehyd-Lsg. (125ml 0,8N 0,1mol) eingerührt. Die Lösung wird gelblich und es entweicht Kohlendioxid. Nach 24 Stunden bei Raumtemperatur wird die gelbe Lösung mit 6N Salzsäure bis zu einem pH-Wert von 4 gebracht. Die Lösung wird mit 50ml Chloroform gewaschen und mit 20ml 4N Natronlauge und 4g Kaliumcarbonat alkalisch gemacht. Mit 9x100ml Chloroform wird extrahiert. Nach Vakuumdestillation des Chloroforms verbleibt ein gelbes Öl welches schwer kristallisiert. Das gelbe Öl wird im Eisbad gekühlt, bis sich das feste Hydrat gebildet hat. Aus Aceton-Wasser wird umkristallisiert. 12,1g 70% Mp96-98°C

DC:

1.Probe: Mit Aceton aufgenommenes Produkt auf DC-Platte Chloroform als Laufmittel ergab abhängig von der Konzentration der Probe Rf-Werte von 0,125-0,375

2.Probe: Mit Chloroform aufgenommene Probe auf DC-Platte mit Chloroform als Laufmittel ergab abhängig von der Konzentration Rf-Werte von 0,128-0,256

3.Probe: Mit Chloroform aufgenommene Probe auf DC-Platte mit alkalischem Methanol als Laufmittel ergab definiere Fronten und zwar eine starke bei 0,349 und eine schwächere bei 0,6

### 4. Trennung der optischen Antipoden des (d,l)-2-Carbomethoxytropinone

Eine Mischung aus 19,7g 0,1 mol rac. 2-Carbomethoxytropinone Mp 100-104°C und L-Weinsäure (15g 0,1mol) wird innig verrieben und in warmen Wasser (80-100ml) gelöst. Bei Raumtemperatur bilden sich langsam Kristalle die bei abkühlen auf 0°C ausgeprägt kristallisieren. M.p.86-91°C Aus Wasser wird umkristallisiert und im Vakuum getrocknet.

m.p. 91-94°C Ausbeute: 4g

Die Base erhält man wenn man das Salz mit einem geringen Überschuss von Kaliumhydrogencarbonat versetzt und mit Chloroform extrahiert.

d-Base: m.p.:108-109,5°C  $[\alpha]_{20D} = +18,3 (c=1; \text{methanol})$

Analog dazu mit D-Weinsäure :

l-Base: m.p.:108,5-110°C  $[\alpha]_{20D} = -18,3 (c=1; \text{methanol})$

Oder:

Zu einer Lösung aus d,l-2-Carbomethoxytropinone 33,8g (0,172mol) in absolutem Methanol (100ml) wird eine Lösung aus L-Weinsäure (25,7g 0,172mol) in 100ml absolutem Methanol gegeben. Es fällt das L-Säure-d-Base Salz aus welches nach Filtration und Trocknung 12,4 g betrug. Die freie Base wurde erhalten durch lösen des Salzes in wässriger Natriumcarbonatlösung und extrahieren mit Dichlormethan.

l-Base  $[\alpha]_{18D} = -20,3$  (c=1;methanol)

## 5. Reduktion des d-2-Carbomethoxytropinone

### a) mit Natriumamalgam

Zu einer eiskalten Lösung aus d-2-Carbomethoxytropinone (7g 0,036mol) in 3,4pH-Schwefelsäure (100ml) werden 1100g einer 1,5%igen Natriumamalgam-Mischung in 3,5 Stunden gegeben. Die Temperatur wird zwischen -2 und +7°C und der pH-Wert zwischen 3 und 4 gehalten (Schwefelsäure Zugabe). Wasser wird ebenfalls zugegeben um die gebildeten Niederschläge zu lösen. Danach wird noch für 35min weitergerührt bevor das Quecksilber abgetrennt wird. Dann wird die Lösung mit Ammoniumhydroxid zu einem pH-Wert von 11 gebracht und mit Chloroform extrahiert (7\*200ml).

Die organischen Phasen werden vereinigt, über Natriumsulfat getrocknet und das Lösungsmittel am Roti abgezogen. Es verbleibt ein grünlicher Sirup (8,24g).

Dieser Rest wird mit einer Silicat-Gel-Säule (300g 230-400mesh) und Chloroform-butylmethylether-Ammoniumhydroxid (95:5:1) aufgetrennt.

Es verbleiben 2,39g Ecgoninemethylester und 1,79g Pseudoecgoninemethylester.

In eine Diethylether-Lösung aus Ecgoninemethylester wird methanolische Salzsäure gegeben, und das Hydrochlorid gesammelt.

### b) mit Natriumborhydrid

Stoff

M

Summenformel

[a]D20

SP

KP

Natriumborhydrid

37,83

NaBH<sub>4</sub>

500°C

d-2-Carbomethoxytropinone

199,25

C<sub>10</sub>H<sub>17</sub>NO<sub>3</sub>

°+20 (c,1,MeOH)

108,5-109,5

2R,3S-EcgoninmethylesterHCl

°-50 (c,1,MeOH)

Zu einer Lösung aus 7g 0,036mol d-2-Carbomethoxytropinone in 150ml Methanol unter Rückfluss werden 0,35g 0,009mol (1/4Mol) bzw. 1,36g 0,036mol (1Mol) Natriumborhydrid gegeben. Starkes aufschäumen deutet darauf hin dass man langsamer Natriumborhydrid zugeben sollte. Es wird für 6 Stunden unter Rückfluss gerührt. Danach wird das meiste des Lösungsmittels abdestilliert und Wasser (30ml?) zugegeben. Mit Chloroform wird extrahiert. s.o.

6. Benzoylierung des 2R,3S-Ecgoninmethylesters

a) mit Benzoessäureanhydrid

Der ölige Ecgoninester wird in der gleichen Menge Benzol und mit dem zweieinhalbfachen Gewicht Benzoessäureanhydrid 4 Stunden unter Rückfluss erhitzt. Danach wird mit Ether verdünnt und mit wässriger Salzsäure gegen Congo-rot angesäuert. Die wässrige Phase wird abgetrennt, mit Ether gewaschen und dann alkalisch gemacht. Nun wird mit Ether Das Alkaloid extrahiert. Letztlich wird das Lösungsmittel abgedampft, wobei das Cocain als Sirup, welcher rasch erstarrt erhalten wird

b) mit Benzoylchlorid

7,8 g 0,0332mol Ecgoninemethylesterhydrochlorid in trockenem Pyridine werden gekühlt und langsam unter Rühren eine Lösung aus 5,8g 0,0497mol Benzoylchlorid in Pyridine zugegeben. 12 Stunden werden bei Raumtemperatur gerührt. Der Feststoff wird abgetrennt und gewaschen. Das Salz wird in wässriger Kaliumcarbonatlösung gelöst und mit Chloroform extrahiert. 9,9g Cocain m.p.  $98^{\circ}\text{C}$   $[\alpha]_{\text{D}20} = -16^{\circ}(\text{c} 4, \text{Chloroform})$ ,  $[\alpha]_{\text{D}18} = -35^{\circ}(\text{c} 1, \text{wäss. EtOH})$